



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



Facultad de Medicina
División de Posgrado
Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana

**Frecuencia de las etiologías en pacientes
con queratitis ulcerativa periférica**

TESIS

para obtener la
Especialidad en Oftalmología

Presenta
Dra. Erandi González Rubio Medina

Director de Tesis: Dr Miguel Pedroza Seres

Facultad de Medicina



México D.F. 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Enrique Luis Graue Wiechers
Profesor Titular del Curso
Instituto de Oftalmología “Fundación Conde de Valenciana”

Dra. Claudia Elena Murillo Correa
Jefa de Enseñanza
Instituto de Oftalmología “Fundación Conde de Valenciana”

Dr. Miguel Pedroza Seres
Director de Tesis
Instituto de Oftalmología “Fundación Conde de Valenciana”

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento al **Dr. Miguel Pedroza Seres** por apoyarme en mi formación académica y por haberme guiado en la realización de este trabajo.

A la **Dra. Stephanie Voorduin Ramos** por su enseñanza desinteresada y su amistad sincera.

A los doctores por sus consejos y confianza

Dra. Jeanette Alvarez y Menabrito
Dra. Carmen Lizana Henriquez
Dr. Jerónimo Alvarez y Menabrito

A mi madre **Q.B.P. Gloria Medina Gutiérrez** por su cariño, apoyo incondicional y consejos.

A mi padre **Ing. Jose Luis González Rubio Sandoval**

A mis abuelos

Josefina Gutiérrez Arreola
Olivia Sandoval Díaz
Flavio Medina Soto
Jose Luis González Rubio Fuentes

A mi familia

Alejandro, Maria Eugenia, Flavio, Miguel Angel, Catalina, Rubén.

INDICE

1. Introducción _____	1 – 7
2. Justificación _____	8
3. Objetivo primario _____	8
4. Objetivo secundario _____	8
5. Diseño _____	9
6. Materiales y Método _____	9
Universo de estudio _____	9
Variables del estudio _____	10
Operacionalización de variables _____	10
Análisis estadístico _____	11
7. Resultados _____	12 – 17
8. Discusión y conclusiones _____	18 – 19
9. Referencias bibliográficas _____	20

INTRODUCCIÓN

La queratitis ulcerativa periférica es un término para describir un grupo de enfermedades inflamatorias destructivas que envuelven la cornea periférica las cuales su camino común final es caracterizado por desprenderse el epitelio y la queratolisis (fusión corneal).^{1, 2} Las etiologías son por procesos locales y sistémicos secundarios a un proceso inmunológico; puede asociarse con infecciones, vasculitis sistémicas (enfermedades de la colágena), escleritis necrotizante (sugestiva de vasculitis activa, granulomatosis de Wegener o poliarteritis nodosa).

Anatomía de la cornea

La predilección de la cornea periférica se debe por su anatomía y el tipo de reacciones locales y sistémicas inmunológicas. Las características de la cornea periférica incluyen: mayor grosor (mayor de 0.7mm), colágena firmemente empaquetada, arcada vascular formada de las arterias ciliares anteriores (aproximadamente 0.5 mm en la cornea clara), linfáticos (células de Langerhans, mayor concentración de IgM y C1 del complemento) y el limbo (es una fuente de células inflamatorias, citocinas, colagenasas y proteoglicanos, importantes para la degradación corneal).).^{1, 2, 3}

Epidemiología

La queratitis ulcerativa periférica es menos frecuente que la escleritis, con una incidencia de 3 casos por 1 millón de personas por año en Inglaterra y no presenta predilección por género. ⁴

Fisiopatogenia

A pesar que el mecanismo de la fisiopatología en la queratitis ulcerativa periférica no es completamente claro, se ha observado vías mediadas por anticuerpos y células T; en varios estudios se han observado repuestas anormales de células T lo cual plantea la hipótesis que los linfocitos T conduce a la producción y formación de complejos inmunes que son depositados en la córnea periférica. ^{1, 3, 4} Las colagenasas y proteasas son secretadas por neutrófilos y macrófagos lo cual induce la destrucción del estroma corneal periférico. Se han realizado estudios que correlacionan la actividad de la enfermedad con la expresión anormal de metaloproteinasas MMP-2 (en el estroma) y MMP-9 (en lágrima) en pacientes con queratitis ulcerativa periférica y artritis reumatoide; las cuales son secretadas por diferentes células (estroma, queratinocitos y macrófagos) y actúan como enzimas específicas para colágena tipo I. ⁵

Cuadro clínico

Los síntomas no son específicos, el paciente puede referir sensación de cuerpo extraño, dolor y fotofobia (en erosiones epiteliales, ulceración,

inflamación del estroma y queratinolisis); disminución agudeza visual (si involucra eje visual o por astigmatismo secundario)

Manifestaciones clínicas

Incluyen pérdida epitelial (tinción con fluoresceína), infiltración estromal (adelgazamiento en periferia), localizada entre los 2 mm del limbo, con o sin área clara entre el limbo. Las manifestaciones clínicas dependen de la severidad y el grado de progresión de la enfermedad. ^{1, 4, 6}

El proceso inicia cuando hay pérdida del epitelio, con o sin infiltración estromal y queratolisis la cual puede progresar circunferencialmente, central y posterior; resultando en una perforación. Frecuentemente se observa inyección limbal, conjuntival y episcleral (la cual denota escleritis como una posibilidad de una vasculitis activa). La presencia de queratitis ulcerativa periférica y escleritis da un peor pronóstico; Tauber y col reportaron que la escleritis se presentó en 36% de los pacientes. ⁶

Asociaciones sistémicas

Cerca del 50% de los pacientes presentan enfermedades sistémicas asociadas como artritis reumatoide (la más frecuente), enfermedades de la colágena y granulomatosis de Wegener. (como se explica en la Tabla 1). ¹ Tauber y col describieron las etiologías de 16 pacientes con queratitis ulcerativa periférica e infiltrado marcado en el borde de la úlcera, 5 pacientes

con artritis reumatoide, 7 pacientes úlcera de Mooren, 3 pacientes granulomatosis de Wegener y 1 paciente rosácea.

En 25% de los pacientes la queratitis ulcerativa periférica puede ser la característica inicial con el diagnóstico de una enfermedad sistémica potencialmente letal (vasculitis), 14-36% de los pacientes con escleritis presentan queratitis ulcerativa periférica y los pacientes con escleritis necrotizante 40% tienen un cuadro bilateral.²

<p>Oculares no infecciosas</p> <ul style="list-style-type: none">- Rosacea ocular- Úlcera de Mooren- Traumática, post quirúrgica- Exposición (queropatía neuroparalítica)- Degeneración marginal de Terrien
<p>Oculares infecciosas</p> <ul style="list-style-type: none">- Bacterianas (Staphilococcus, Streptococcus, Gonococcus)- Virales (herpes simple y herpes zoster)- Amibas (Acanthamoeba)- Micóticas
<p>Sistémicas no infecciosas</p> <ul style="list-style-type: none">- Enfermedades de la colágena/vasculitis: artritis reumatoide, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa, policondritis,

<p>LUPUS, poliangitis, síndrome de Churg Strauss, esclerodermia, arterítis de células gigantes.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leucemia - Enfermedad inflamatoria intestinal
<p>Sistémicas infecciosas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gonorrea - Tuberculosis - Borreliosis - Varicela zoster - Helmintiasis

Tabla 1. Etiologías de queratitis ulcerativa periférica ¹

Diagnóstico

Es clínico, se debe interrogar acerca del antecedente infeccioso ocular previo, uso de lentes de contacto, trauma y cirugía.

Se deben solicitar estudios de laboratorio como factor reumatoide, anticuerpos anticitrulinados, c- ANCA, p-ANCA, ANAS, anti DNA, proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular, VDRL, FTAbs, anti TB y exámenes de rutina.

Tratamiento

Previo al tratamiento se deben considerar las causas infecciosas.

En casos unilaterales moderados (sin asociación con enfermedad de la colágena), son útiles los esteroides tópicos (en pacientes con artritis reumatoide, no efectivos en granulomatosis de Wegener, poliangitis, síndrome de Churg-Strauss y poliarteritis nodosa). La ciclosporina tópica puede tener algún beneficio.

Los corticoesteroides sistémicos, como la prednisona vía oral 1 mg/kg/día son frecuentemente utilizados para el manejo de casos severos; si hay progresión un pulso de metilprednisolona 0.5-1 g puede ser efectivo. En casos de perforación inminente se puede asociar inmunosupresores (agentes alquilantes ciclofosfomida 2mg/kg/d) y corticoesteroides.^{1,2} En un estudio de 34 pacientes con artritis reumatoide y queratitis ulcerativa periférica con y sin escleritis necrotizante se encontró disminución de la mortalidad y morbilidad ocular en pacientes tratados con inmunosupresores comparados con los pacientes manejados con corticoesteroides y AINES con progresión del 0% vs 76% respectivamente.²

Tratamiento quirúrgico

La principal indicación es para mantener la integridad del ojo. La resección conjuntival puede remover temporalmente los mediadores celulares locales y las colagenasas.

Los adhesivos (cianocrilato) en conjunto con inmunosupresores pueden ser útiles para evitar la perforación y retardar un trasplante tectónico.

Pronóstico

El curso, duración y pronóstico son variables y dependen de la etiología. Los pacientes con un cuadro moderado conservan una buena agudeza visual si el proceso inflamatorio es controlado. El pronóstico es más reservado para pacientes con enfermedades de la colágena por la pérdida visual y la morbilidad asociada a perforación corneal. En una revisión de 47 pacientes las complicaciones reportadas fueron, 34% se impidió la perforación (adelgazamiento 75-100%), 47% requirieron trasplante tectónico, 9% presentaron uveítis anterior y 43% la agudeza visual fue 20/400 o peor. ⁶

JUSTIFICACIÓN.

La queratitis ulcerativa periférica es una manifestación clínica que tiene diversas etiologías, puede causar daños severos en la integridad del globo ocular debido a sus complicaciones y es necesario descartar enfermedades sistémicas asociadas para su manejo integral. En nuestra población no se cuentan con estudios previos que documenten la frecuencia de la enfermedad. Este estudio servirá como base para estudios posteriores que busquen relaciones con dicha entidad.

OBJETIVO PRIMARIO

- Describir las frecuencias de las etiologías asociadas a queratitis ulcerativa periférica.

OBJETIVO SECUNDARIO

- Reportar la frecuencia de escleritis en pacientes con queratitis ulcerativa periférica.
- Describir el tipo de tratamiento que recibieron de acuerdo a las frecuencias de queratitis ulcerativa periférica.
- Describir las frecuencias de complicaciones de acuerdo a las etiologías encontradas.

DISEÑO.

Estudio observacional, transversal y descriptivo.

MATERIALES Y MÉTODO.

Criterios de selección:

Criterios de Inclusión

Pacientes de ambos géneros, de cualquier edad que acudieron durante el periodo 2001-2009 al servicio de Uvea y Enfermedades Inflammatorias del Instituto de Oftalmología “Conde de Valenciana”.

Que se haya determinado el diagnóstico de queratitis ulcerativa periférica.

Pacientes con expediente y estudios de laboratorio y gabinete completos.

Criterios de exclusión.

Pacientes con estudios incompletos.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de queratitis ulcerativa periférica en el periodo 2001 – 2009 del servicio de Uvea y Enfermedades Inflammatorias del Instituto de Oftalmología “Conde de Valenciana”.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Independientes

Etiologías de la queratitis ulcerativa periférica

Dependiente

Queratitis ulcerativa periférica

Operacionalización de variables

Queratitis ulcerativa periférica: pérdida epitelial (tinción con fluoresceína), infiltración estromal (adelgazamiento en periferia), localizada entre los 2 mm del limbo, con o sin área clara entre el limbo. ^{1, 4}

Artritis reumatoide: diagnóstico basado en los criterios de la Asociación Americana de Reumatología. ⁶

Granulomas Wegener: úlceras orales, alteración radiografías de tórax, microhematuria, biopsia con evidencia inflamación granulomatosa. ¹

Rosácea: características dermatológicas primarias (eritema transitorio, pápulas, pústulas y telangiectasias), secundarias (quemadura, placa, resequedad, edema); y oftalmológicas (blefaritis crónica, chalazión, disminución de agudeza visual, infiltrados corneales o úlceras). ⁷

Idiopático: si no hay etiología específica.

Sífilis: sospecha clínica asociada con estudios de laboratorio. ¹

Herpes simple y herpes Zoster: características clínicas. ¹

Vasculitis: alteración de vasos pequeños y medianos. ¹

Úlcera de Mooren: úlcera periférica con pruebas negativas para otras etiologías, excepto para hepatitis C. ¹

ANALISIS ESTADISTICO

- I) Se utilizará estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes, mediante el programa estadístico SPSS versión 11
- II) Se anexarán gráficos correspondientes

RESULTADOS

Descripción de la muestra

De los 30 expedientes de pacientes con queratitis ulcerativa periférica, 9 pacientes (30%) presentaron artritis reumatoide, 5 (16.7%) granulomatosis de Wegener, 5 (16.7%) idiopática, 3 (10%) sífilis, 3 (10%) rosácea, 2 (6.7%), 2 (6.7%) herpes simple, 1 (3.3%) zoster y 1 (3.3%) ulcera de Mooren. (tabla 1).

Tabla 1. Frecuencia de enfermedades asociadas en pacientes con queratitis ulcerativa periférica.

Enfermedad	Frecuencia	Porcentaje
Artritis Reumatoide	9	30%
Granulomatosis de Wegener	5	16.7%
Idiopática	5	16.7%
Sífilis	3	10%
Rosácea	2	6.7%
Herpes simple	2	6.7%
Zoster	1	3.3%
Vasculitis asociada ANCAS	1	3.3%
Ulcera de Mooren	1	3.3%
UANG	1	3.3%
Total	30	100%

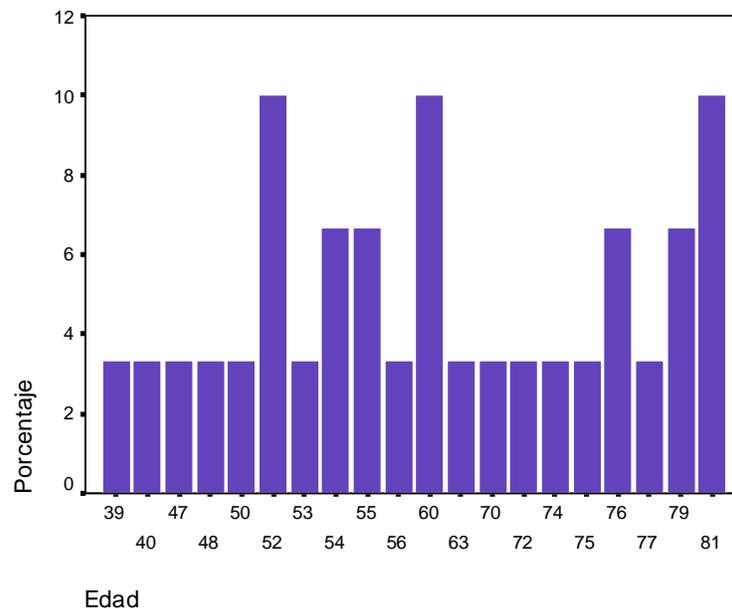
La edad promedio de presentación en cada grupo y afección por género se observa en la tabla 2.

Tabla 2 Características de los pacientes con queratitis ulcerativa periférica

	AR	Granulomatosis de Wegener	Idiopática	Sifilis	HSV	HZ	Rosácea	UANG	Úlcera de Mooren	Vasculitis asociada ANCAS
Promedio (edad)	63.3	60.7	68.4	56.6	79	77	60	48 (1 paciente)	39 (1 paciente)	79 (1 paciente)
# Género femenino	9 (100%)	3(60%)	4(80%)	3 (100%)	2(100%)	0	2(100%)	1(100%)	1(100%)	1(100%)
# Género masculino	0	2 (40%)	1(20%)	0	0	1(100%)	0	0	0	0

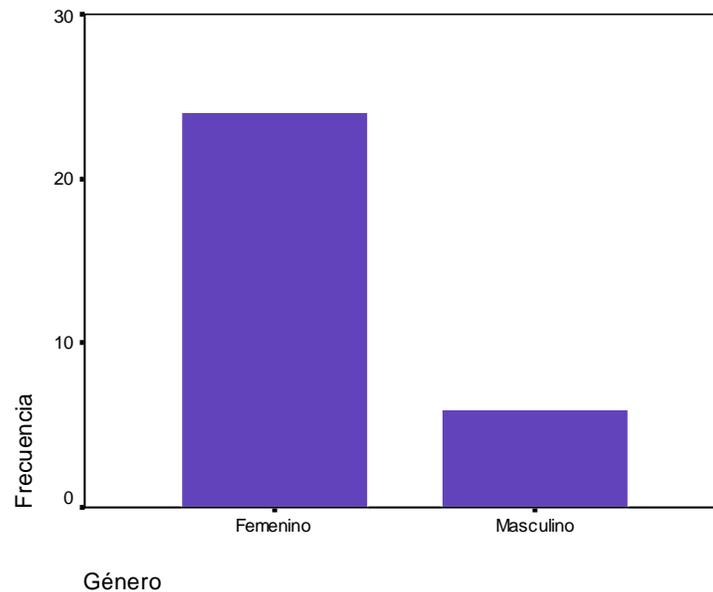
Por edad promedio, se encontró mayor frecuencia de queratitis ulcerativa periférica en pacientes de 52, 60 y 81 años. (gráfica 1)

Gráfica 1. Frecuencias por edad



El género femenino fue el más afectado, 24 (80%) comparado con el género masculino 6 (20%). (gráfica 2)

Gráfica 2. Frecuencias por género.



La presencia de escleritis se observó con mayor frecuencia en pacientes con granulomatosis de Wegener, idiopática y sífilis. (tabla 3)

Tabla 3. Frecuencia y tipos de escleritis

Enfermedad asociada	Escleritis	
	Si	Pacientes / Tipo
Granulomatosis de Wegener	3	3 Escleritis anterior no necrotizante
Idiopática	3	1 Escleritis anterior nodular 2 Escleritis anterior necrotizante
Sífilis	3	1 Escleritis posterior 2 Escleritis anterior no necrotizante
Artritis Reumatoide	1	1 Escleritis anterior no necrotizante
Vasculitis asociada ANCAS	1	1 Escleritis necrotizante
Herpes simple	1	1 Escleritis anterior no necrotizante
Total	12	18

El tratamiento con AINE vía oral se describe en la tabla 4.

Tabla 4. Tratamiento con AINE

Enfermedad	Indometacina	Meloxicam	Naproxeno	Celecoxib
Granulomatosis de Wegener	2	1	-	-
Artritis Reumatoide	2	-	-	1
Rosácea	2	-	-	-
Idiopática	2	-	-	-
Sífilis	2	-	1	-
Herpes simple	1	-	-	-
Total	11	1	1	1

El tratamiento con antibióticos y antivirales vía oral se describe en la tabla 5.

Tabla 5. Tratamiento con antibiótico

Enfermedad	Dicloxacilina	Minocilina	Penicilina B benzatinica	Aciclovir
Rosácea	1	-	-	-
Sífilis	-	-	3	-
Herpes simple	-	-	-	2
Zoster	-	-	-	1

El manejo con inmunosupresores de primera opción en queratitis ulcerativa periférica, se describen en la tabla 6.

Tabla 6. Inmunosupresores primera opción

Enfermedad	Ciclosporina tópica	Metotrexate	Ciclofosfamida	Clorambucilo
Granulomatosis de Wegener	-	1	4	-
Artritis Reumatoide	3	4	-	-
Rosácea	1	-	-	-
Idiopática	-	1	2	-
Vasculitis asoc ANCAS	-	-	-	1
Úlcera de Mooren	-	1	-	-

Los inmunosupresores de segunda opción se describen en la tabla 7.

Tabla 7. Inmunosupresores segunda opción

Enfermedad	Metotrexate	Ciclofosfamida	Azatioprina
Granulomatosis de Wegener	-	1	-
Idiopática	2	-	-
Vasculitis asoc ANCAS	-	-	1
Úlcera de Mooren	-	-	1

Los pacientes que presentaron perforación se describen en la tabla 8.

Tabla 8. Pacientes con perforación

Enfermedad	Perforación	
	Si	No
Artritis Reumatoide	3	6

Pacientes que cursaron con inminencia de perforación se describen en la tabla 9.

Tabla 9. Pacientes con inminencia de perforación

Enfermedad	Probable perforación
Granulomatosis de Wegener	1
Artritis Reumatoide	1

El tratamiento quirúrgico se describe en la tabla 10

Tabla 10. Tratamiento quirúrgico

Enfermedad	Parche corneal	Esclerocorneal tectónico	Injerto	Colgajo conjuntival	Membrana amniótica multicapa	QPP y membrana amniótica
Granulomatosis de Wegener	1	1	1	-	-	-
Artritis Reumatoide	-	1	-	1	1	1

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La edad promedio en estudios previos de 67.2 años⁴ es similar a la de nuestro estudio de 63.1 años, con inicio en la cuarta década de la vida y presenta mayor frecuencia a los 52, 60 y 81 años de edad.

La queratitis ulcerativa periférica tuvo mayor proporción en el género femenino 80%, comparado con la literatura se ha reportado en 14 pacientes femeninos de 33 (42%).⁴ o sin diferencias en género.⁶

En un estudio se demostró la asociación entre la queratitis ulcerativa periférica y enfermedades sistémicas en 25 de 47 pacientes. La artritis reumatoide es la enfermedad asociada más frecuente, reportada en estudios previos desde 34 -42%.^{2, 4} En nuestra población de pacientes fue la enfermedad más frecuente (30%).

La escleritis se encontró en 12 pacientes (40%), cifra similar a lo reportado en un estudio previo,⁴ más frecuente en pacientes con granulomatosis de Wegener, idiopáticos y con sífilis.

El tratamiento más utilizado fue con indometacina, los antibióticos más utilizados fueron para el tratamiento de sífilis con penicilina B benzatínica en 3 pacientes y el antiviral con mayor uso fue el aciclovir en 3 pacientes.

Los inmunosupresores reportados para el tratamiento son metotrexate, azatioprina y micofenolato de mofetilo; otros son los agentes biológicos.⁴ En nuestro estudio el tratamiento con inmunosupresores los más utilizados fueron el metotrexate en 7 pacientes y la ciclofosfamida en 6 pacientes; inmunosupresores de segunda opción fueron la azatioprina 2 pacientes, el metotrexate 2 pacientes y la ciclofosfamida en 1 paciente.

La perforación como complicación ya reportada en una estudio previo en 12 pacientes de 18 tratada con procedimientos tectónicos,⁶ se presentó solamente en 3 pacientes con diagnóstico previo de artritis reumatoide, pacientes con probable perforación 1 con granulomatosis de Wegener y 1 con artritis reumatoide; se realizaron diversos tratamientos quirúrgicos para el manejo de estos pacientes (parche corneal, esclerocorneal tectónico, injerto, colgajo conjuntival, membrana amniótica multicapas y queratoplastia penetrante con membrana amniótica).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Yanoff M y Duker J. Ophthalmology. 3era edición. Mosby Elsevier. 2009. pp 285-288
2. Galor A y Thorne J. Scleritis and Peripheral Ulcerative Keratitis. Rheum Dis Clin N Am. 2007; 33: 835-854.
3. Mondino B. Inflammatory Diseases of the Peripheral Corneal. Ophthalmology 95: 463-472; 1988.
4. Mc Kibbin M y col. Incidence of corneal melting in association with systemic disease in the Yorkshire Region. 1995; 83(8):941-3.
5. Smith V, Hoh H y Easty D. Role of ocular matrix metalloproteinases in peripheral ulcerative keratitis. Br. J Ophthalmol. 1999; 83:1376-1383.
6. Tauber J, Maza M, Hoang T y Foster C. An Analysis of Therapeutic Decision Making Regarding Immunosuppressive Chemotherapy for Peripheral Ulcerative Keratitis. Cornea. 1990; 9(1): 66-73.
7. Habif. Clinical Dermatology. 4ta edición. Mosby. 2004